

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
23. Juni 2005 (23.06.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/055977 A2(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/014148

(22) Internationales Anmeldedatum:
13. Dezember 2004 (13.12.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 58 749.7 12. Dezember 2003 (12.12.2003) DE(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]**; Zieglerstr. 6, 52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

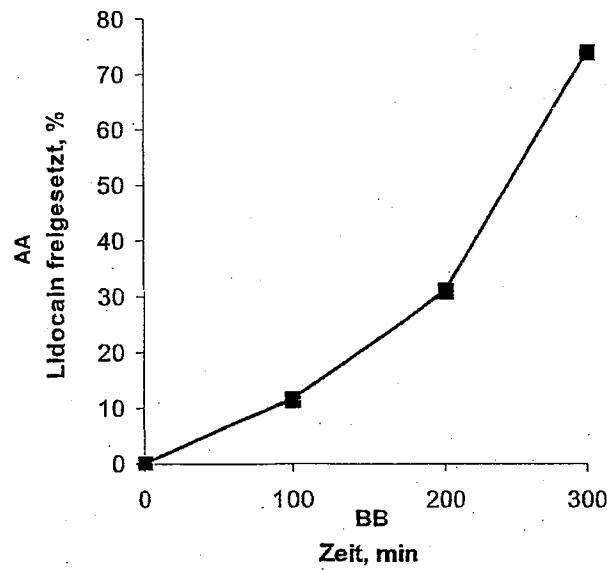
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **SEDAGHAT KERDAR, Rasoul [DE/DE]**; Apolloniastr. 73, 52080 Aachen

(DE). VÁZQUEZ LANTES, Maria Christina [ES/DE]; Amsterdamer Str. 91, 50735 Köln (DE).

(74) Anwälte: **KUTZENBERGER, Helga usw.**; Kutzenberger & Wolff, Theodor-Heuss-Ring 23, 50668 Köln (DE).(81) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW,*[Fortsetzung auf der nächsten Seite]*

(54) Title: FORM OF ADMINISTRATION FOR CONTROLLING PRIMARY HEADACHES

(54) Bezeichnung: DARREICHUNGSFORM ZUR BEKÄMPFUNG VOM PRIMÄREN KOPFSCHMERZEN



AA ... PERCENTAGE OF RELEASED LIDOCAINE
BB ... MIN TIME IN MINUTES

(57) Abstract: The invention relates to a nasally applied, film-shaped, bioadhesive pharmaceutical form of administration containing at least one agent-containing layer that is based on crosslinked hydrophilic polymers comprising up to 60 percent by weight of Lidocaine, the percentage being in relation to the total quantity of crosslinked hydrophilic polymers. Also disclosed is the use thereof for controlling primary headaches, preferably migraine.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2005/055977 A2

2
ern in WO 01/43733 eine transmukosale Verabreichung von Wirkstoffen in senschleimhaut zur Bekämpfung von Kopfschmerzen beschrieben ist, werden Darreichungsformen mit nur Lidocain als einzigen Wirkstoff als ungeeignet beurteilt.

Aus dem Stande der Technik ist weiterhin bekannt, dass Lidocain nach nasaler Verabreichung, z. B. in Form von Sprays zwar zu einer schnellen Linderung von Migräne-Schmerzen führt, diese Schmerzen aber nach kurzer Zeit wieder aufflammen. In der Veröffentlichung von Maizels et al., Journal of the American Medical Association (1996, July) 276(4), Seiten 319-321 wird bestätigt, dass nasal verabreichtes Lidocain zu einem raschen Nachlaß der Migräne-Schmerzen führt. Anderseits wurde ein Rezidiv, das heißt ein erneutes Auftreten des Schmerzes, kurz nach der Applikation von Lidocain festgestellt.

Um dieses erneute Auftreten von Schmerzen, insbesondere von Migräne-Schmerzen zu bekämpfen, ist eine fortgesetzte Verabreichung von Lidocain, insbesondere eine fortgesetzte, nasale Applikation von Lidocain wünschenswert.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, eine Darreichungsform zur Verfügung zu stellen, die sowohl eine genaue Dosierung als auch eine kontinuierliche Abgabe von Lidocain über mehrere Stunden über die nasale Schleimhaut zur Bekämpfung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne-Schmerzen bei Menschen gewährleistet, wobei durch ein- und dieselbe Darreichungsform sowohl die sofortige Schmerzbekämpfung als auch die kontinuierliche Schmerzen, und eine einfache Applikation der Darreichungsform, vorzugsweise als singuläre Applikationsform, möglich sein soll.

Diese Aufgabe wird durch Bereitstellung einer nasal applizierbaren, filmförmigen, bioadhäsviven, pharmazeutischen, ein- oder mehrschichtigen Darreichungsform mit wenigstens einer wirkstoffhaltigen Schicht basierend auf vernetzten hydrophilen Polymeren mit bis zu 60 Gew.-% Lidocain, bezogen auf die Gesamtmenge vernetzter hydrophiler Polymere, gelöst.

Darreichungsform zur Bekämpfung von primären Kopfschmerzen

Die vorliegende Erfindung betrifft eine nasal applizierbare, filmförmige, bioadhäsive, pharmazeutische Darreichungsform enthaltend wenigstens eine wirkstoffhaltige Schicht basierend auf vernetzten hydrophilen Polymeren mit bis zu 60 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge vernetzter hydrophiler Polymere, Lidocain sowie die Verwendung der wirkstoffhaltigen Schicht zur Herstellung einer pharmazeutischen, nasal applizierbaren, ein- oder mehrschichtigen Darreichungsform zur Bekämpfung von primären Kopfschmerzen, insbesondere Migräne.

Bei Kopfschmerzen unterscheidet man zwischen primären und sekundären Kopfschmerzen. Während bei sekundären Kopfschmerzen die Schmerzen nur die Folge eines anderen Leidens sind, sind primäre Kopfschmerzen an sich eine Erkrankung. Dementsprechend ist in diesem Fall die Bekämpfung der Kopfschmerzen das eigentliche Behandlungsziel.

Primäre Kopfschmerzen können unterschiedliche Ursachen wie z. B. Veränderungen im Gefäßsystem haben. Die entsprechenden Kopfschmerzen werden dann als neuro-vaskuläre Schmerzen bezeichnet.

Wiederholt auftretende, vorzugsweise einseitige neuro-vaskuläre Kopfschmerzen werden auch als Migräne bezeichnet.

Da bei der Behandlung von primären Kopfschmerzen eine sofortige Wirkung zur Linderung der Schmerzen ganz besonders angestrebt wird, eignen sich dafür insbesondere Darreichungsformen, die eine schnelle Wirkstoffabgabe in den Kreislauf garantieren. Orale Darreichungsformen wie Tabletten oder Kapseln sind dafür aber nicht die erste Wahl, sondern u. a. eine nasale Applikation, durch die eine schnelle Linderung von primären Kopfschmerzen, insbesondere Migräne, erreicht werden kann.

BESTÄTIGUNGSKOPIE

Sofern in WO 01/43733 eine transmukosale Verabreichung von Wirkstoffen durch die Nasenschleimhaut zur Bekämpfung von Kopfschmerzen beschrieben ist, werden Darreichungsformen mit nur Lidocain als einzigen Wirkstoff als ungeeignet beurteilt.

Aus dem Stande der Technik ist weiterhin bekannt, dass Lidocain nach nasaler Verabreichung, z. B. in Form von Sprays zwar zu einer schnellen Linderung von Migräne-Schmerzen führt, diese Schmerzen aber nach kurzer Zeit wieder aufflammen. In der Veröffentlichung von Maizels et al., Journal of the American Medical Association (1996, July) 276(4), Seiten 319-321 wird bestätigt, dass nasal verabreichtes Lidocain zu einem raschen Nachlaß der Migräne- Schmerzen führt. Anderseits wurde ein Rezidiv, das heißt ein erneutes Auftreten des Schmerzes, kurz nach der Applikation von Lidocain festgestellt.

Um dieses erneute Auftreten von Schmerzen, insbesondere von Migräne-Schmerzen zu bekämpfen, ist eine fortgesetzte Verabreichung von Lidocain, insbesondere eine fortgesetzte, nasale Applikation von Lidocain wünschenswert.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, eine Darreichungsform zur Verfügung zu stellen, die sowohl eine genaue Dosierung als auch eine kontinuierliche Abgabe von Lidocain über mehrere Stunden über die nasale Schleimhaut zur Bekämpfung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne-Schmerzen bei Menschen gewährleistet, wobei durch ein- und dieselbe Darreichungsform sowohl die sofortige Schmerzbekämpfung als auch die Bekämpfung gegen wieder aufflammende, d. h. wiederholt auftretende bzw. kontinuierliche Schmerzen, und eine einfache Applikation der Darreichungsform, vorzugsweise als singuläre Applikationsform, möglich sein soll.

Diese Aufgabe wird durch Bereitstellung einer nasal applizierbaren, filmförmigen, bioadhäsen, pharmazeutischen, ein- oder mehrschichtigen Darreichungsform mit wenigstens einer wirkstoffhaltigen Schicht basierend auf vernetzten hydrophilen Polymeren mit bis zu 60 Gew.-% Lidocain, bezogen auf die Gesamtmenge vernetzter hydrophiler Polymere, gelöst.

Die hohe Beladung mit bis zu 60 Gew.-% Lidocain in wenigstens einer der wirkstoffhaltigen Schichten der erfindungsgemäßen Darreichungsform war nicht zu erwarten, da andere filmbildenden Polymere, wie z. B. Ethylcellulose, nur eine Beladung bis zu ungefähr 25 Gew.-% Wirkstoff zulassen. Eine darüber hinausgehende Konzentration des Wirkstoffes führt meist zu dessen Auskristallisieren. Ein Auskristallisieren verursacht brüchige Filme, die keine ausreichend sichere Handhabung u. a. bei der Applikation gewährleisten. Weiterhin sind die Filme trüb, was die Akzeptanz bei den Patienten beeinträchtigt.

Durch die erfindungsgemäße Auswahl von vernetzten hydrophilen Polymeren als filmbildende Stoffe für die wirkstoffhaltige Schicht, die vorzugsweise während oder nach der Beladung mit Lidocain vernetzt werden, gelingt es, lidocainhaltige Schichten mit einem Anteil an Lidocain von bis zu 60 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge vernetzter hydrophiler Polymere, vorzugsweise von 20 bis 55 Gew.-% und besonders bevorzugt von 30 bis 50 Gew.-% zur Verfügung zu stellen.

Außerdem gelingt es, durch die Gestaltung der beanspruchten Darreichungsform als Film, eine zuverlässige und genaue Dosierung zu gewährleisten. Es kann jederzeit kontrolliert werden, ob die Darreichungsform an der Nasenschleimhaut haftet. Außerdem kann am Ende der Therapie die Darreichungsform ohne Wirkstoff wieder entfernt werden.

Die Vernetzung der filmbildenden, wirkstoffhaltigen, hydrophilen Polymeren erfolgt vorzugsweise während der Schichtbildung, d. h. in-situ, mit Hilfe von bekannten Vernetzern, vorzugsweise phenolischen Vernetzern und/oder Polyacrylsäurederivaten, besonders bevorzugt mit Tannin und/oder Polycarbophil (Homopolymere von Acrylsäuren quervernetzt mit Divinylglycol, gegebenenfalls mit Calcium neutralisiert). Vorzugsweise beträgt das Gewichtsverhältnis von hydrophilen Polymeren zu Vernetzer 2:1 bis 5:1, besonders bevorzugt 4:1.

Durch die Vernetzung der filmbildenden Polymere ist es trotz der hohen Lidocain-Beladung möglich, eine ausreichend sichere Handhabung der Darreichungsform, z. B. beim Herausnehmen aus der Verpackung und Einbringen in die Nase, ohne Beschädigung der Darreichungsform durch Zerreissen zu gewährleisten. Durch die

Vernetzung gelingt es erfindungsgemäß, Darreichungsformen mit einer mindestens Reißfestigkeit von 40 N, vorzugsweise von mindestens 50 N, besonders bevorzugt von mindestens 60 N trotz einer hohen Lidocain Konzentration zur Verfügung zu stellen.

Als hydrophile Polymere für die erfindungsgemäße Darreichungsform werden bevorzugt wasserlösliche Celluloseether, besonders bevorzugt Hydroxyethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose und/oder Hydroxypropylmethylcellulose, ganz besonders bevorzugt Hydroxypropylmethylcellulose eingesetzt.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können ein- oder mehrschichtig sein. Sofern die Darreichungsformen mehrschichtig sind, können sie mehr als eine wirkstoffhaltige Schicht und/ oder eine Deckschicht und/ oder eine Haftsicht aufweisen.

Aus der wirkstoffhaltigen Schicht bzw. den weiteren vorhandenen wirkstoffhaltigen Schichten kann die Lidocain-Freisetzung nicht nur über das unterschiedliche Ausmaß der Lidocain-Konzentration, sondern auch über den Grad der Vernetzung der hydrophilen Polymere gesteuert werden. Innerhalb einer lidocainhaltigen Schicht kann beispielsweise über einen Konzentration-Gradienten des Lidocains die Freisetzung gesteuert werden. Eine weitere Möglichkeit, die Lidocain-Freisetzung zu beeinflussen, besteht darin, mehrere lidocainhaltige Schichten mit unterschiedlichen Lidocain-Konzentrationen in den erfindungsgemäßen Darreichungsformen vorzusehen. Weiterhin können auch wirkstofffreie Schichten, ggf. aus vernetzten hydrophilen Polymeren, zwischen den wirkstoffhaltigen Schichten vorliegen. So kann damit aus einer wirkstoffhaltigen Schicht der Wirkstoff schnell und in einer ausreichenden Menge zur unmittelbaren Schmerzbekämpfung freigesetzt werden, während aus weiteren wirkstoffhaltigen Schichten eine länger andauernde Lidocain-Freisetzung erzielt wird, um eine anhaltende Schmerzbekämpfung zu ermöglichen.

Die wirkstoffhaltige Schicht weist vorzugsweise eine Dicke von 30-500 µm auf.

Um eine ausreichende Haftung der erfindungsgemäßen Darreichungsform bei nasaler Applikation zu gewährleisten, kann entweder ein bioadhäsives Polymer in die lidocainhaltige Schicht eingearbeitet werden oder eine zusätzliche Schicht als Haftsicht in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorgesehen werden. Eine Haftsicht kann aus einem oder mehreren der bekannten bioadhäsiven Polymeren wie z.B. Polyacrylsäurederivaten bestehen. Beispielsweise kann die Haftsicht aus einer Mischung aus gegebenenfalls vernetzten hydrophilen Polymeren und einem Polyacrylsäurederivat oder nur aus Polyacrylsäurederivaten bestehen. Als bioadhäsive Polyacrylsäurederivate eignen sich Polyacrylsäuren, die ggf. zum Teil als Calcium Salz vorliegen und ggf. vernetzt sind. Besonders bevorzugt sind zum Teil als Calcium Salz vorliegende Polyacrylsäuren vernetzt mit Divinylglycol. Solche Produkte sind als Polycarbophile® marktgeführt.

Die Haftsicht kann auch aus einer Mischung aus einem oder mehreren der genannten bioadhäsiven Polymeren und aus einem oder mehreren nicht bioadhäsiven Polymeren, wie z. B. Ethylcellulose, bestehen, insbesondere wenn eine zusätzliche Steuerung der Wirkstoff-Freisetzung mit Hilfe der Haftsicht erwünscht ist.

Die Haftsicht weist vorzugsweise eine Dicke von 10 bis 100 µm auf.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform weist vorzugsweise auch eine Deckschicht auf. Die Deckschicht besteht vorzugsweise aus einem wasserunlöslichen Polymeren und ist für den Wirkstoff, Lidocain, undurchlässig. Damit wird eine unidirektionale Wirkstofffreisetzung gewährleistet. Bei dieser unidirektionalen Freisetzung wird der Wirkstoff nur an die Nasenschleimhaut abgegeben.

Die Deckschicht kann aus vernetzten hydrophilen Polymeren, beispielsweise aus mit Tannin vernetzten Hydroxypropylmethylcellulose, aufgebaut sein.

Weiterhin ist es möglich, die Deckschicht aus wenigstens einem wasserunlöslichen Celluloseether, vorzugsweise aus Alkylcellulose, besonders bevorzugt aus Ethylcellulose, oder einem wasserunlöslichen Celluloseester, vorzugsweise Celluloseacetat, und/oder einem wasserunlöslichen Poly(meth)acrylat, vorzugsweise

einem Poly(C1-4)-alkyl(meth)acrylat, Poly(C1-4)-dialkylamino-(C1-4)alkyl(meth)acrylat und/oder deren Copolymere, ganz besonders bevorzugt einem Copolymeren aus Ethylacrylat/ Methylmethacrylat und/ oder einem Copolymeren aus Ethylacrylat/Methylmethacrylat/Trimethylammoniummethylmethacrylat-Chlorid aufzubauen. Gegebenenfalls können die Celluloseether, die Celluloseester und die Poly(meth)acrylate Weichmacher enthalten.

Die Deckschicht weist vorzugsweise eine Dicke von 10 bis 100 µm auf.

In einer bevorzugten Ausführungsform der beanspruchten Erfindung ist die Deckschicht aus Ethylcellulose oder aus einem Copolymer aus Ethylacrylat/Methylmethacrylat/Trimethylammoniummethylmethacrylat-Chlorid mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 1 : 2 : 0,1, in beiden Fällen mit einer prozentualen Menge am Weichmacher, bevorzugt Triethylcitrate, von 20 bis 40 Gew.-%, bezogen auf die Menge des Polymers. Ganz besonders bevorzugt ist eine Deckschicht bestehend aus einem Copolymer aus Ethylacrylat/Methylmethacrylat mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 2 : 1, wobei den Zusatz von Weichmacher nicht unbedingt erforderlich ist.

Zum Schutz kann die erfindungsgemäße Darreichungsform auch vor der Applikation mit einer Schutzschicht z. B. einer Plastikfolie oder Aluminiumfolie bedeckt sein.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform eignet sich insbesondere wegen der hohen Beladung mit Lidocain zur Bekämpfung von primären Kopfschmerzen bei Menschen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist dann die Verwendung wenigstens einer lidocainhaltigen, filmförmigen Schicht basierend auf vernetzten hydrophilen Polymeren mit bis zu 60 Gew.-% Lidocain, bezogen auf die Gesamtmenge vernetzter hydrophiler Polymere, zur Herstellung einer pharmazeutischen, nasal applizierbaren Darreichungsform zur Bekämpfung von primären Kopfschmerzen, bevorzugt neuro-vaskulärer Kopfschmerzen, besonders bevorzugt zur Behandlung von Migräne bei Menschen.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform wird vorzugsweise hergestellt, indem die wirkstoffhaltige Schicht bzw. die wirkstoffhaltigen Schichten, vorzugsweise aus einer wässrigen Lösung der hydrophilen Polymere und des Lidocains durch Auftragen unter gleichzeitiger oder nachträglicher Einwirkung des Vernetzers, vorzugsweise durch in-situ Vernetzung und vorzugsweise als wässrige Lösung, und Entfernung des Wassers durch Trocknen gebildet wird.

(Auf die getrocknete wirkstoffhaltige Schicht kann durch Aufbringen einer wässrigen Dispersion wie einer Latex bzw. Pseudolatex-Dispersion eines wasserunlöslichen Polymeren oder eine Lösung eines solchen Polymeren in einem geeigneten, organischen Lösungsmittel unter anschließender Entfernung des Wassers oder organischer Lösungsmittel durch Trocknen und/ oder Vakuumbehandlung die Deckschicht hergestellt werden.

Sofern bei der erfindungsgemäßen Darreichungsform eine Haftschicht vorhanden ist, wird diese vorzugsweise wie die wirkstoffhaltigen Schichten hergestellt.

Vorzugsweise wird die erfindungsgemäße Darreichungsform hergestellt, indem die einzelnen Schichten übereinander auf einer glatten Oberfläche aufgebaut werden, wobei das jeweils filmbildende Polymer zusammen mit dem ggf. vorhandenen Vernetzer und dem ggf. vorhandenen Wirkstoff pro Schicht jeweils durch Versprühen und Trocknen als Teilschichten aufgebracht wird. Die Trocknung erfolgt dabei vorzugsweise simultan mit dem Versprühen. Die Teilschichten weisen vorzugsweise jeweils eine Dicke von 0,1 bis 10 µm auf.

Das Versprühen der wässrigen Lösung der hydrophilen Polymere und der wässrigen Lösung des Vernetzers erfolgt vorzugsweise gleichzeitig, wobei sich die hydrophilen Polymere und der Vernetzer nach dem Versprühen vermischen und danach in situ das Polymere vernetzt wird.

Sofern in einer Schicht der Wirkstoff Lidocain vorhanden ist, erfolgt die Beladung vorzugsweise dadurch, dass das Lidocain in der wässrigen Lösung der hydrophilen Polymere bereits gelöst ist, bevor diese Lösung mit der Lösung des Vernetzers zusammengebracht wird.

Die große Variabilität dieser Verfahrensweise erlaubt es, den Schichtaufbau in beliebiger Reihenfolge durchzuführen. So kann zuerst die Haftschicht oder zuerst die Deckschicht als Grundlage für die darauffolgenden Schichten gebildet werden.

Vorzugsweise wird zur Durchführung des Herstellungsverfahrens eine Apparatur wie in DE 101 46 251 beschrieben eingesetzt. Die entsprechende Offenbarung gilt als Teil der vorliegenden Offenbarung.

Diese Vorrichtung umfaßt mindestens eine Sprühvorrichtung, einen Trockner und mindestens eine Platte, die zyklisch unter der Sprühvorrichtung hindurch bewegt wird. Vorzugsweise weist die Vorrichtung mehrere Düsen auf, deren Sprühkegel sich überlappen

Methode zur Bestimmung der Reißfestigkeit

603152 412

Zur Bestimmung der Reißfestigkeit wird einen Texture Analyser TA.XT2i der Firma Winopal (Deutschland) eingesetzt. Filmstücke der erfindungsgemäßen Darreichungsform mit einer Länge von 9,5 cm und einer Breite von 1 cm werden mit Einspannbacken an beiden Enden eingeklemmt und leicht eingespannt, so dass die freie Spannlänge 7 cm beträgt. Die Einspannbacken sind mit Beschichtungen auf der Oberfläche, die mit den Stücken in Kontakt kommen, versehen, um ein vorzeitiges Zerreißen der Stücke an den Klammern zu vermeiden. Falls ein Stück trotz Beschichtungen an den Klammern zerreißen sollte, werden diese Werte nicht berücksichtigt. Mit einer konstanten Geschwindigkeit von 0,5 mm/s zieht die obere Klammer aufwärts. Die dabei zu jeder Zeitpunkt eingesetzte Kraft sowie die resultierende Dehnung wird von dem Texture Analyser aufgenommen. Die Kraft, die Dehnung und die Zeit werden dann mit der Hilfe einer Software dargestellt und analysiert.

Die Reißfestigkeit eines untersuchten Filmstückes ist diejenige Kraft, die in dem Moment, in dem das jeweilige Stück zerreißt, auf das Filmstück einwirkt.

Beispiel 1:

- a) Zur Herstellung der Deckschicht wurde eine Lösung von 10 g Hydroxypropylmethylcellulose und 490 g Wasser sowie eine Lösung aus 2,5 g Tannin in 497,5 g Wasser hergestellt. Mit Hilfe der in DE 101 46 251 beschriebenen Apparatur wurden diese beiden Lösungen jeweils mit Düsen gleichzeitig auf eine Glasplatte aufgesprüht, bei 80 °C getrocknet und der Sprühvorgang nach Bildung der jeweiligen Teilschicht mehrmals wiederholt bis eine Schichtdicke von 100 µm erreicht worden war.
- b) In der selben Art und Weise wie in a) beschrieben, wurde eine Lösung von 10 g Hydroxypropylmethylcellulose, 6,25 g Lidocain und 490 g Wasser, sowie eine Lösung von 2,5 g Tannin in 497,5 g Wasser mit Hilfe derselben Apparatur durch mehrmaligen Sprühvorgang auf der Deckschicht in Teilschichten aufgetragen bis eine Schichtdicke von 300 µm erreicht worden war. Lidocain-Beladung in der wirkstoffhaltigen Schicht betrug 50 Gew.-%.
- c) Es wurde eine Dispersion aus 6 g Polyacrylsäure vernetzt mit Divinylglycol (Polycarbophil®) in 494 g Wasser hergestellt. Auch diese Dispersion wurde mit Hilfe der vorstehend angegebenen Apparatur in einem mehrmaligen Sprühvorgang, bei dem jeweils die Teilschichten erzeugt wurden, bis eine Schichtdicke der Haftsicht von 50 µm erreicht worden war.

Die auf diese Weise hergestellte Darreichungsform war flexibel und leicht zu handhaben.

Beispiel 2:

Eine erfindungsgemäße Darreichungsform wurde wie im Beispiel 1 beschrieben hergestellt, mit dem Unterschied, dass gemäß a) zur Herstellung der Deckschicht eine Lösung von 333,33 g eines 30%-igen wässrigen Latex aus einem Copolymeren Ethylacrylat/Methylmethacrylat mit einem molaren Verhältnis der Monomeren von 1:1 in 666,67 g Wasser verwendet wurde. Die Schichtdicke der Deckschicht wurde abweichend zu der Deckschicht im Beispiel 1 a) nur bis zu einer Dicke von 50 µm

aufgetragen. Die hier auf diese Weise hergestellte Darreichungsform war flexibel und leicht zu handhaben.

Beispiel 3:

Eine erfindungsgemäße Darreichungsform wurde wie im Beispiel 1 beschrieben hergestellt, mit dem Unterschied, dass gemäß b) zur Herstellung der wirkstoffhaltigen Schicht 7,5 g Lidocain verwendet wurde. Lidocain-Beladung in der wirkstoffhaltigen Schicht betrug 60%.

Die auf diese Weise hergestellte Darreichungsform war flexibel und leicht zu handhaben.

Beispiel 4:

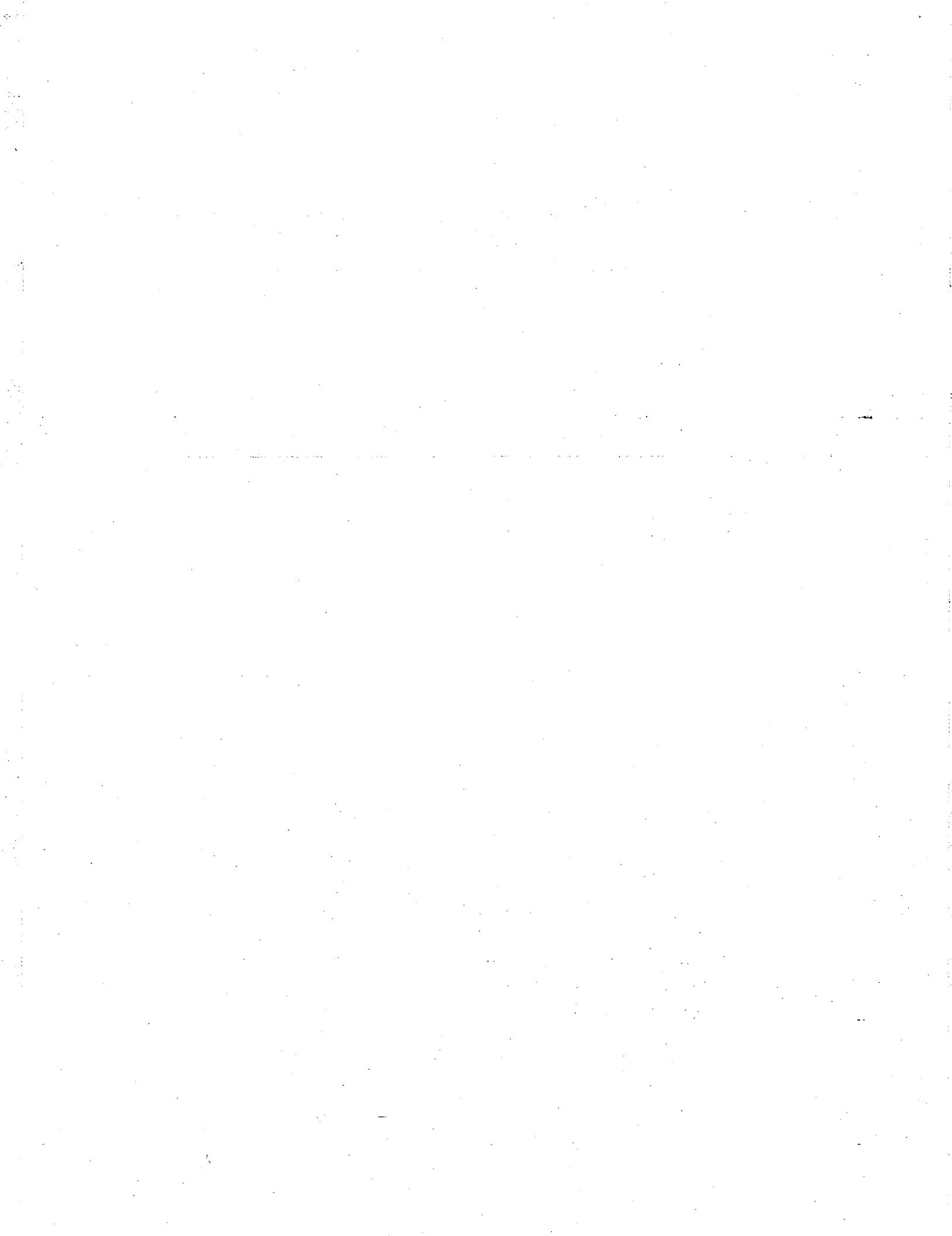
- a) Zur Herstellung der wirkstoffhaltigen Schicht mit einem Konzentrationsgradient von 8 Gew.-% bis 50 Gew.-% und mit einer Lidocainbeladung von 35% wurden drei Lösungen hergestellt: Eine erste Lösung von 0,6 g Lidocain, 6 g Hydroxypropylmethylcellulose und 294 g Wasser, eine zweite Lösungen von 7,5 g Lidocain, 10 g Hydroxypropylmethylcellulose und 490 g Wasser, und eine dritte Lösung von 2,5 g Tannin und 497,5 g Wasser. Mit Hilfe der in DE 101 46 251 beschriebenen Apparatur wurden die erste und die dritte Lösung gleichzeitig auf eine Glasplatte aufgesprüht, wobei die zweite Lösung kontinuierlich zu der ersten Lösung zugesetzt wurde, so dass das Volumen der ersten Lösung während des Sprühvorgangs konstant blieb und die Konzentration kontinuierlich stieg. Getrocknet wurde bei 80 °C. Der Sprühvorgang endete als die zweite und die dritte Lösungen vollständig verbraucht waren. Übrig blieb die erste Lösung, die am Ende des Sprühvorgangs noch 3,77 g Lidocain und 6 g Hydroxypropylmethylcellulose enthielt. Die wirkstoffhaltige Schicht wies eine Schichtdicke von 250 µm auf.
- b) Zur Herstellung der Deckschicht wurde eine Lösung von 333,33 g eines 30%-igen wässrigen Latex aus einem Copolymeren Ethylacrylat/Methylmethacrylat mit einem molaren Verhältnis der Monomeren von 1:1 in 666,67 g Wasser verwendet. Die Deckschicht wurde der bis zu einer Dicke von 50 µm aufgetragen.

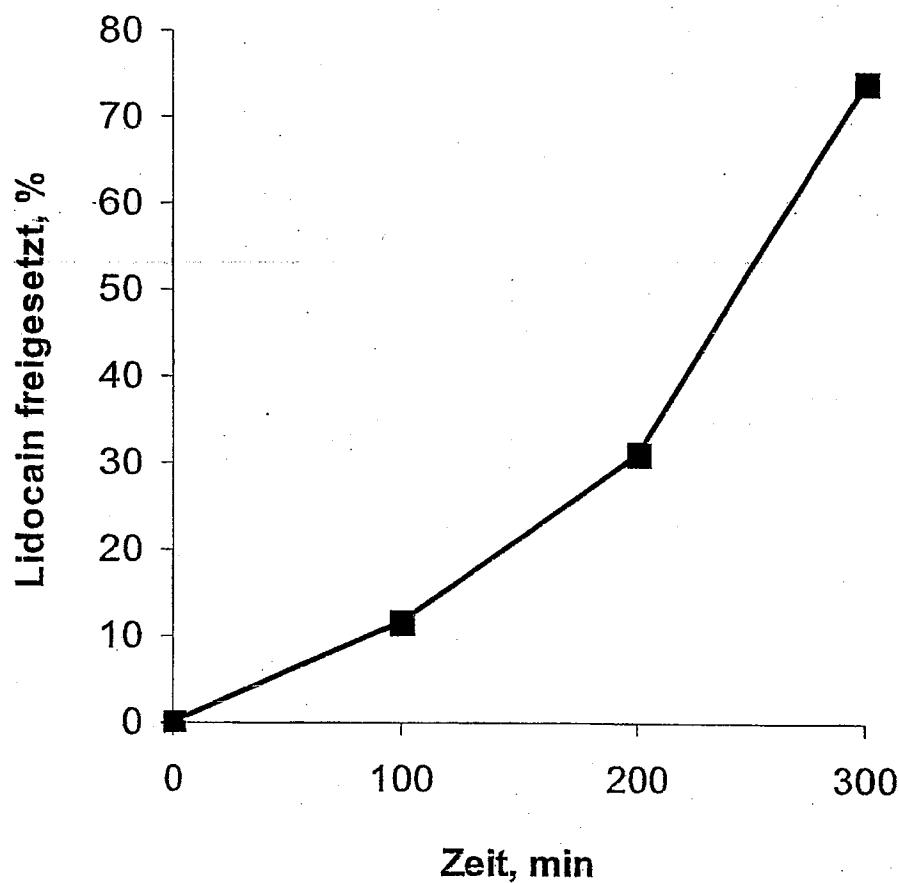
Die hier auf diese Weise hergestellte Darreichungsform war flexibel und leicht zu handhaben. Die Lidocain-Freisetzung aus dieser Darreichungsform ist in Figur 1 dargestellt (Die Freisetzung wurde mit Hilfe der in der deutschen Patentanmeldung 102 24 518.5 beschriebenen Apparatur durchgeführt, wobei der Fluß in der Messzelle 1 ml/min betrug).

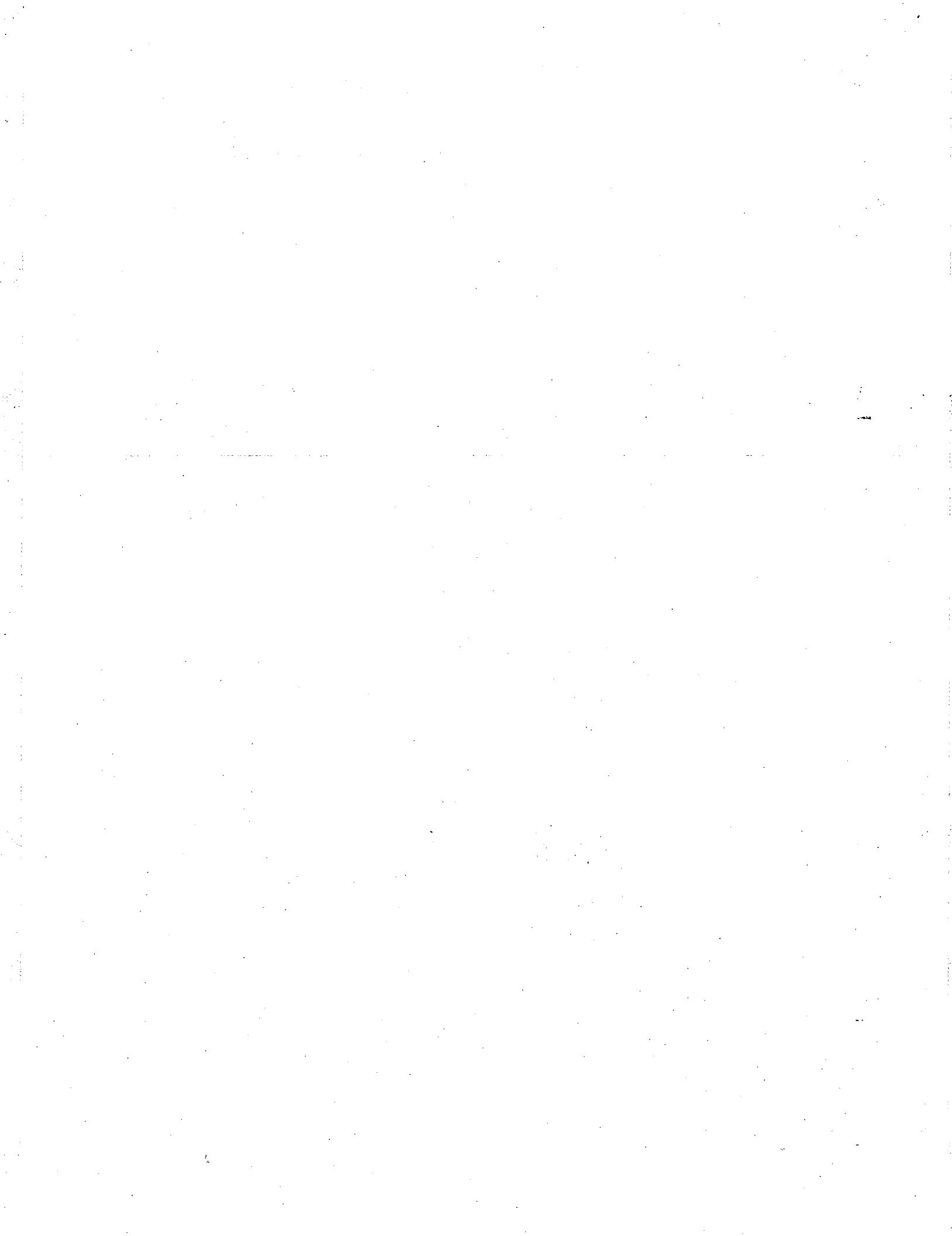
Patentansprüche:

1. Nasal applizierbare, filmförmige, bioadhäsive, pharmazeutische Darreichungsform enthaltend in wenigstens einer wirkstoffhaltigen Schicht basierend auf vernetzten hydrophilen Polymeren bis zu 60 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge vernetzter hydrophiler Polymere, Lidocain.
2. Darreichungsform gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge Lidocain 10 Gew.-% bis 60 Gew.-%, bevorzugt 20 Gew.-% bis 55 Gew.-%, besonders bevorzugt 30 Gew.-% bis 50 Gew.-%, beträgt.
3. Darreichungsform gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Reißfestigkeit von mindestens 40 N, bevorzugt von mindestens 50 N, besonders bevorzugt von mindestens 60 N aufweist.
4. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass als hydrophiles Polymeres ein Celluloseether, bevorzugt Hydroxyethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose und/oder Hydroxypropylmethylcellulose verwendet wurde.
5. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das hydrophile Polymer der wirkstoffhaltigen Schicht *in situ* vernetzt wurde.
6. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine kontrollierte Freisetzung des Lidocains aufweist.
7. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein- oder mehrschichtig ist.
8. Darreichungsform gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie wenigstens eine wirkstoffhaltige Schicht, eine Deckschicht und/oder eine Haftschicht aufweist.

9. Darreichungsform gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass eine wirkstoffhaltige Schicht die Haftschicht ist.
10. Darreichungsform gemäß Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Deckschicht für den Wirkstoff undurchlässig ist.
11. Verwendung einer lidocainhaltigen, filmförmigen Schicht basierend auf vernetzten hydrophilen Polymeren mit bis zu 60 Gew.-% Lidocain zur Herstellung einer filmförmigen, pharmazeutischen, nasal applizierbaren, ein- oder mehrschichtigen Darreichungsform zur Bekämpfung von primären Kopfschmerzen bei Menschen.
12. Verwendung nach Anspruch 11 zur Bekämpfung neuro-vaskuläre Schmerzen.
13. Verwendung nach Anspruch 11 zur Bekämpfung von Migräne.



Figur 1



Patentansprüche

1. Nasal applizierbare, filmförmige, bioadhäutive, pharmazeutische Darreichungsform enthaltend in wenigstens einer wirkstoffhaltigen Schicht basierend auf vernetzten hydrophilen Polymeren 30 Gew.-% bis 60 Gew.-% bezogen auf die Gesamtmenge vernetzter hydrophiler Polymere, Lidocain und dass sie eine Reißfestigkeit von mindestens 40 N aufweist.
2. Darreichungsform gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Reißfestigkeit, bevorzugt von mindestens 50 N, besonders bevorzugt von mindestens 60 N aufweist.
3. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, dass als hydrophiles Polymeres ein Celluloseether, bevorzugt Hydroxyethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose und/oder Hydroxypropylmethylcellulose verwendet wurde.
4. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das hydrophile Polymer der wirkstoffhaltigen Schicht in-situ vernetzt wurde.
5. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine kontrollierte Freisetzung des Lidocains aufweist.
6. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein- oder mehrschichtig ist.
7. Darreichungsform gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie wenigstens eine wirkstoffhaltige Schicht, eine Deckschicht und/oder eine Haftschiicht aufweist.
8. Darreichungsform gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass eine wirkstoffhaltige Schicht die Haftschiicht ist.



9. Darreichungsform gemäß Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Deckschicht für den Wirkstoff undurchlässig ist.
10. Verwendung einer lidocainhaltigen, filmförmigen Schicht basierend auf vernetzten hydrophilen Polymeren mit 30 Gew.-% bis 60 Gew.-% Lidocain zur Herstellung einer filmförmigen, pharmazeutischen, nasal applizierbaren, ein- oder mehrschichtigen Darreichungsform mit einer Reißfestigkeit von mindestens 40 N zur Bekämpfung von primären Kopfschmerzen bei Menschen.
11. Verwendung nach Anspruch 10 zur Bekämpfung neuro-vaskuläre Schmerzen.
12. Verwendung nach Anspruch 10 zur Bekämpfung von Migräne.